

## Bulletin de l'ISMP Canada

Volume 15 • Numéro 9 • Le 30 septembre 2015

### Alerte : préjudices graves et décès liés à des incidents impliquant une faible dose de méthotrexate

#### Administrateurs de systèmes informatiques

Pour les comprimés et les injections de méthotrexate, modifiez les paramètres des systèmes informatisés d'entrées d'ordonnances afin de régler la fréquence du dosage à « hebdomadaire ». Si l'usage doit être quotidien, exigez l'intention thérapeutique, de même qu'une date de fin pour l'ordonnance.

#### Prescripteurs

Si vous prescrivez du méthotrexate sur une base hebdomadaire, tenez compte des facteurs de risques du patient pour évaluer les effets toxiques et demandez au patient s'il prend des médicaments avec ordonnance ou en vente libre. Continuez d'effectuer un suivi afin de déterminer si les facteurs de risques changent. Idéalement, des messages-guide seront intégrés au processus ou au système d'ordonnances.

#### Pharmaciens

Activez une fonction qui oblige le système à réviser *chaque* ordonnance de méthotrexate avec le patient ou le responsable désigné. Évaluez soigneusement les interactions médicamenteuses ou médicament-maladie identifiées ou détectées.

À moins de contre-indications, le méthotrexate par voie orale ou parentérale est le médicament antirhumatismal de choix pour traiter la polyarthrite rhumatoïde (PR), une maladie auto-immune, parce que très efficace et sécuritaire<sup>1,2</sup>. Contrairement à la posologie lorsqu'utilisé comme médicament antinéoplasique, une faible dose de méthotrexate est administrée une fois par semaine pour traiter la PR<sup>3</sup>. L'Institut pour la sécurité des médicaments aux patients du Canada (ISMP Canada) a reçu de nombreux avis révélant des préjudices graves et des décès chez des patients prenant du méthotrexate pour traiter la PR et d'autres maladies auto-immunes. Voici les conclusions et les recommandations de certaines études de cas afin de mettre en lumière des possibilités d'amélioration de la sécurité.

#### Incidents impliquant des médicaments

**Incident no 1 :** Un patient souffrant de dysfonction rénale et d'hypoalbuminémie voyait ses symptômes de

PR s'aggraver. Afin de soulager sa souffrance, il a doublé sa dose hebdomadaire de méthotrexate, laquelle est passée de 10 mg à 20 mg. Ce changement coïncidait avec la fin d'un traitement à base d'amoxicilline visant à soigner une infection. Le jour suivant, le rhumatologue lui prescrit un autre médicament antirhumatismal modificateur de la maladie, le léflunomide. Moins d'une semaine plus tard, le patient s'est présenté à l'hôpital pour une pancytopénie, et malgré un traitement agressif, il est décédé. Les facteurs de risques du patient en matière de toxicité du méthotrexate, le doublement intentionnel de la dose de méthotrexate par le patient sans l'approbation du prescripteur et les interactions médicamenteuses liées à l'usage concomitant d'amoxicilline et de léflunomide ont contribué au développement d'effets toxiques graves.

**Incident no 2 :** Une personne âgée souffrant de PR a été admis à l'hôpital afin de traiter une fracture survenue à

la suite d'une chute. Pendant son séjour, il a continué à recevoir sa dose hebdomadaire de 20 mg de méthotrexate et a commencé à prendre du diclofénac. Le patient a développé une insuffisance rénale (probablement précipitée par l'utilisation de diclofénac) et une pancytopenie, ce qui a entraîné sa mort. Il a été déterminé que l'interaction grave connue entre le méthotrexate et le diclofénac n'a pas été analysée au moment de l'annonce du traitement de l'anti-inflammatoire, probablement en raison du manque de spécificité (à savoir, la présence de nombreuses alertes incluant des interactions non critiques) quand l'ordonnance a été saisie. Il a alors été présumé par erreur que le patient prenait déjà du diclofénac. Le patient est décédé des suites d'une toxicité du méthotrexate.

**Incident no 3 :** Une dose hebdomadaire de 15 mg de méthotrexate a été prescrite pour traiter un trouble auto-immun chez un patient âgé. La pharmacie communautaire a préparé une quantité de médicaments pour 3 mois, mais a avisé le patient de prendre 15 mg (6 x 2,5 mg) de méthotrexate par jour. L'erreur, été découverte lorsque le patient a demandé au pharmacien de renouveler son ordonnance trois semaines plus tard, a entraîné de graves préjudices. Le patient a dû être hospitalisé pendant plusieurs jours et, notamment subir un traitement antidote à base d'acide folinique.

## Contexte

Généralement, pour traiter la PR, il est recommandé de prendre de faibles doses hebdomadaires de méthotrexate n'excédant pas 25 mg<sup>1</sup>. Les effets toxiques liés à la prise de telles doses sont souvent gastro-intestinaux, hématologiques et hépatiques<sup>4</sup>. Les doses plus élevées utilisées lors de chimiothérapies antinéoplasiques sont plus fréquemment associées à des effets indésirables graves. Toutefois, la toxicité hématologique surviendrait chez près de 3 % des patients qui prennent une faible dose de méthotrexate à long terme pour traiter la PR ou d'autres troubles auto-immuns<sup>5</sup>. Les effets indésirables graves, comme la myélosuppression, les complications pulmonaires, la toxicité du système nerveux central, l'hépatotoxicité et la mucosité, ont conduit à des admissions à l'hôpital et même parfois à la mort<sup>6</sup>. Les lignes directrices en matière d'ordonnance dans le cas de la PR recommandent d'obtenir un hémogramme complet et de mesurer les taux d'enzymes hépatiques et de créatinine avant de débuter un traitement au méthotrexate<sup>1,2</sup>. De plus, ces paramètres devraient être

évalués régulièrement tout au long du traitement,<sup>2</sup> et les professionnels devraient surveiller tout changement rapide et inhabituel, de même que les tendances à la hausse ou à la baisse<sup>7</sup>.

L'hypoalbuminémie, le dysfonctionnement rénal et certains médicaments concomitants, incluant les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens et les inhibiteurs de la pompe à protons, augmentent les risques pour un patient de développer des effets toxiques liés à la prise de méthotrexate<sup>6</sup>. D'autres médicaments sont souvent prescrits et peuvent être pris concurremment avec le méthotrexate de manière sécuritaire si un suivi régulier est mis en place. Afin de réduire les effets toxiques gastro-intestinaux et hépatiques, un supplément de folate pourrait être recommandé aux patients à qui une faible dose de méthotrexate a été prescrite<sup>8</sup>.

L'ISMP des États-Unis a classé le méthotrexate comme étant un médicament à risque élevé<sup>9</sup> dans un environnement communautaire, même s'il est utilisé à des fins non oncologiques, notamment pour traiter la PR. Ce type de médicament présente un risque accru de préjudice grave pour le patient si sa posologie ou sa prise sont erronées. L'ISMP Canada a déjà publié des avis sur l'administration de méthotrexate donné par inadvertance de façon quotidienne, plutôt qu'hebdomadaire<sup>10,11</sup>. Lorsqu'une erreur de dosage est découverte, le patient doit recevoir immédiatement des soins médicaux. Bien que les taux sériques de méthotrexate puissent être mesurés, ils ne constituent pas un indicateur exact du degré de toxicité ou des effets pour le patient, en raison des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du médicament<sup>6,12</sup>.

## Recommandations

Il est recommandé de tenir compte de ce qui suit afin de réduire des risques similaires à ceux décrits ci haut.

### *Administrateurs de systèmes informatiques*

- Réglez par défaut la fréquence du dosage à « hebdomadaire » (plutôt qu'à « quotidienne ») des systèmes informatisés d'entrée d'ordonnances des pharmacies et des médecins pour toutes les demandes de méthotrexate<sup>13</sup>.
- Exigez un frein ou une mention obligatoire de l'intention thérapeutique et d'une durée de traitement

lorsque le clinicien sélectionne une prise quotidienne de méthotrexate.

- Ajoutez une alerte lors de l'entrée de la demande d'ordonnance ou dans le système de soutien des décisions cliniques afin d'indiquer que des effets indésirables graves peuvent survenir, incluant la mort, si le méthotrexate est administré sur une base quotidienne<sup>10</sup>, surtout si le patient présente des risques élevés d'effets toxiques ou s'il prend des médicaments concomitants. Veuillez noter que ce risque peut être atténué avec un suivi approprié.
- À l'hôpital et dans le cas le profil pharmaceutique électronique, créer des liens électroniques entre les demandes de méthotrexate et les résultats de laboratoires (à savoir, concentration sérique de créatinine, hémogramme complet et taux d'enzymes hépatiques) afin que les pharmaciens et les prescripteurs surveillent la fonction rénale et d'autres paramètres de suivi.
- Incluez un module performant de détection d'interactions médicamenteuses et médicaments-maladies pour le méthotrexate, avec des liens vers les résultats de laboratoires, si possible, afin que les prescripteurs et les pharmaciens puissent évaluer les risques d'effets toxiques.
- Pour les systèmes informatiques qui ne comportent pas les fonctionnalités décrites ci-dessus, travaillez avec le fournisseur afin de mettre en place ces fonctions de sécurité.

#### Prescripteurs

- Avant de prescrire du méthotrexate, obtenez les valeurs de base des paramètres de suivi, incluant un hémogramme complet, une radiographie pulmonaire et les indicateurs des fonctions hépatique et rénale, afin d'évaluer les facteurs de risque. Un profil pharmaceutique électronique qui affiche ces renseignements serait un atout.
- Exigez un hémogramme complet, l'évaluation de la fonction hépatique (surtout la concentration d'albumine) et la mesure de la concentration sérique de créatinine toutes les 2 à 4 semaines pendant 3 mois après le début de la prise de méthotrexate, puis toutes les 8 à 12 semaines par la suite pour les patients souffrant de PR<sup>2</sup>.
- Procédez au dépistage des virus de l'hépatite B et C, et du VIH (chez les patients à risque élevé), comme le recommandent certaines lignes directrices, avant d'initier un traitement de méthotrexate<sup>1</sup>.
- Envisagez la prise d'un supplément de folate pour les

patients débutant un traitement de méthotrexate.

- Dans le cas d'une posologie hebdomadaire de méthotrexate, précisez la journée, afin de réduire le risque que le patient prenne le médicament tous les jours. Ne suggérez pas au patient de prendre le médicament le lundi, car il pourrait confondre cette journée (Monday) avec « matin » (morning) en anglais.
- Limitez la quantité de l'ordonnance à servir à 4 semaines à la fois (28 jours).
- Interrogez le patient sur ses autres ordonnances et médicaments en vente libre qui pourraient influencer le risque de toxicité du méthotrexate.

#### Pharmaciens

- Activez une fonction qui oblige le système à réviser *chaque* prescription de méthotrexate avec le patient ou le responsable désigné sur présentation de l'ordonnance.
- Assurez-vous que chaque patient a reçu un counseling personnalisé et qu'il reparte avec des renseignements écrits (p. ex. la feuille de renseignements sur le méthotrexate de l'ISMP Canada<sup>14</sup>). Idéalement, les systèmes informatisés en pharmacie devraient générer automatiquement ces renseignements pour toutes les nouvelles ordonnances et les renouvellements.
- Si le supplément de folate n'a pas été prescrit, suggérez-le au prescripteur.
- Assurez-vous que le prescripteur et le patient soient informés des alertes d'interactions médicamenteuses ou médicaments-maladies générées pendant l'entrée de la demande ou de l'ordonnance, et qu'elles soient gérées.
- Soulignez au patient l'importance de respecter la dose prescrite et d'obtenir tous les tests de suivi requis par le prescripteur selon l'échéancier prévu.
- Servez une ordonnance de méthotrexate pour 4 semaines à la fois uniquement, si possible.
- Renseignez-vous auprès du patient et des aidants sur l'usage d'autres médicaments prescrits ou en vente libre qui peuvent interagir avec la toxicité du méthotrexate.

#### Conclusion

Ce bulletin souligne l'importance de vérifier les facteurs de risques lors de l'initiation d'un traitement au méthotrexate, de même que d'effectuer un suivi continu en matière de toxicité de ce médicament, même lorsque prescrit à faible dose. Le méthotrexate demeure un

médicament à risque élevé et des précautions supplémentaires doivent être prises tant au niveau de la prescription que de l'exécution de l'ordonnance et ce, peu importe l'indication ou la dose. Les professionnels de la santé sont invités à implanter sans délai les paramètres et les mesures de protection recommandés aux administrateurs de logiciels, aux prescripteurs et aux pharmaciens afin d'améliorer la sécurité d'un traitement à faible dose de méthotrexate.

## Remerciements

ISMP Canada tient à remercier les personnes suivantes d'avoir fourni leur expertise lors de l'examen de ce bulletin (en ordre alphabétique) : Sally Bell, B.Sc. (pharmacie), pharmacienne en rhumatologie, St. Joseph's Health Care, London (Ontario), James Jin, pharmacien communautaire autorisé, Pharmacy 101, Cobourg (Ontario), Susie Jin, pharmacienne communautaire autorisée, CDE, CPT, CGP, Pharmacy 101, Cobourg (Ontario), Derrick Kwan, pharmacien autorisé, B.Sc. (pharmacologie), ACPR, expert-conseil en applications cliniques, North York General Hospital, Toronto (Ontario), Evelyn Sutton, docteure, FRCPC, professeure en médecine et en éducation médicale, chef de département, rhumatologie, directrice du Nova Scotia Arthritis Center, doyenne associée de l'éducation médicale de premier cycle, Université Dalhousie.

### Encadré : Santé Canada publie un avis d'innocuité sur les seringues Becton Dickinson

La semaine dernière, Santé Canada a publié un avis d'innocuité sur l'utilisation des seringues en plastique jetables stériles Becton Dickson pour entreposer des médicaments préparés ou dilués. Certains médicaments entreposés dans ces seringues perdraient de leur puissance s'ils ne sont pas utilisés immédiatement une fois les seringues remplies. Le problème proviendrait du nouveau matériau utilisé pour fabriquer les bouchons en caoutchouc du piston de certains lots de ces seringues. Santé Canada recommande de ne pas administrer les médicaments qui sont entreposés dans ces seringues, à moins qu'aucune autre option ne s'offre à vous.

L'ISMP Canada reconnaît l'effet que cet avis a sur les organismes et travaille en étroite collaboration avec les partenaires nationaux et provinciaux pour trouver des solutions pratiques.

Vous pouvez accéder à l'avis d'innocuité complet sur le site Web de Santé Canada à :

<http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/55044a-fra.php>

Vous trouverez également des renseignements à cet effet sur le site Web de Becton Dickson à :

[bd.com/ca/alerts-notice](http://bd.com/ca/alerts-notice)

## Références

1. Bykerk V. P., P. Akhavan, G. S. Hazlewood, O. Schieir, A. Dooley, B. Haraoui et coll. « Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs ». *Journal of Rheumatology*, 2012, 39(8), p. 1559-1582.
2. Saag K. G., G. G. Teng, N. M. Patkar, J. Anuntiyo, C. Finney, J. R. Curtis et coll. « American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis ». *Arthritis Rheum*, 2008, 59(6), p. 762-784.
3. Méthotrexate [monographie de produit]. Kirkland (Québec), Pfizer Canada inc., 1er avril 2003, [révisé le 21 avril 2011 et cité le 7 juillet 2015]. Accessible à : [http://www.pfizer.ca/sites/g/files/g10017036/f/201410/Methotrexate\\_0.pdf](http://www.pfizer.ca/sites/g/files/g10017036/f/201410/Methotrexate_0.pdf)
4. Salliot C. et D. van der Heijde. « Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research ». *Annals of Rheumatic Diseases*, 2009, 68(7), p. 1100-1104.
5. Lim A. Y. N., K. Gaffney et D. G. I. Scott. « Methotrexate-induced pancytopenia: serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years ». *Rheumatology (Oxford)*, 2005, 44(8), p. 1051-1055.
6. Kivity S., Y. Zafrir, R. Loebstein, R. Pauzner, M. Mouallem et H. Mayan. « Clinical characteristics and risk factors for low dose methotrexate toxicity: a cohort of 28 patients ». *Autoimmunity Reviews*, 2014, 13(11), p. 1109-1113.
7. Chakravarty K., H. McDonald, T. Pullar, A. Taggart, R. Chalmers et S. Oliver S. « BSR/BHPR guideline for disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy in consultation with the British Association of Dermatologists ». *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47(6), p. 924-925.
8. Shea B., M. V. Swinden, E. T. Ghogomu, Z. Ortiz, W. Katchamart et T. Rader. « Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis ». *Journal of Rheumatology*, 2014, 41(6), p. 1049-1060.

9. « ISMP list of high-alert medications in community/ambulatory healthcare. Horsham (PA): Institute for Safe Medication Practices », 2011 [cité le 7 juillet 2015]. Accessible à : <http://www.ismp.org/communityRx/tools/ambulatoryhighalert.asp>
10. « Accidents liés à l'administration quotidienne de méthotrexate par inadvertance ». Bulletin de l'ISMP Canada, 2008 [cité le 7 juillet 2015], 8(2), p. 1-3. Accessible à : <http://www.ismp-canada.org/fr/dossiers/bulletins/BISMPC2008-02.pdf>
11. Blinova E., J. Volling, C. Koczmara et J. Greenall. « Oral methotrexate: preventing inadvertent daily administration ». *Canadian Journal of Hospital Pharmacy*, 2008, 61(4), p. 275-277.
12. Inoue K. et H. Yuasa. « Molecular basis for pharmacokinetics and pharmacodynamics of methotrexate in rheumatoid arthritis therapy ». *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 2014, 29(1), p. 12-9.
13. « Low dose methotrexate-high potential for harm ». *ISMP Long Term Care Advise-ERR*, 2015, 3(7), p. 4.
14. « Read this important information before taking: methotrexate ». *Horsham (PA): Institute for Safe Medication Practices*, 2012 [cité le 7 juillet 2015]. Accessible à : <http://www.consumermedsafety.org/assets/ismp-Grant-Brochure-methotrexate-FEB2012-web.pdf>



Le Système canadien de déclaration et de prévention des incidents médicamenteux (SCDPIM) est un regroupement pancanadien de Santé Canada, en partenariat avec l'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS), l'Institut pour la sécurité des médicaments aux patients du Canada (ISMP Canada) et l'Institut canadien pour la sécurité des patients (ICSP). Le SCDPIM a pour but de réduire et de prévenir les incidents médicamenteux indésirables au Canada.



Le CHUM, le Centre hospitalier de l'Université de Montréal, est le principal collaborateur francophone de l'ISMP Canada aux fins de traduction de la documentation et de la dispensation des formations concernées. Il offre prioritairement des soins et des services surspécialisés à une clientèle adulte régionale et suprarégionale.

Le CHUM est innovateur et exemplaire, il est doté d'un centre de recherche qui le distingue, il se démarque comme pôle unique de développement, de mise en pratique et de transfert des connaissances à travers ses activités intégrées de soins, de recherche, d'enseignement, d'évaluation des technologies et modes d'intervention en santé, et de promotion de la santé.



L'Institut pour la sécurité des médicaments aux patients du Canada est un organisme national indépendant à but non lucratif engagé à la promotion de l'utilisation sécuritaire des médicaments dans tous les secteurs de la santé. Les mandats de l'ISMP Canada sont les suivants : recueillir et analyser les déclarations d'incidents/accidents liés à l'utilisation des médicaments, formuler des recommandations pour prévenir les accidents liés à la médication et porter assistance dans le cadre des stratégies d'amélioration de la qualité.

.....

Veillez noter que l'information présentée est fournie à titre informatif et ne constitue pas un avis formel de l'ISMP Canada ou du CHUM. Vous ne devez pas prendre de décision en vous fiant uniquement à ces renseignements. En tout temps, veuillez-vous référer aux normes qui régissent votre profession.

.....

## Pour déclarer les accidents liés à la médication

(incluant les évités de justesse)

### En ligne :

[www.ismp-canada.org/fr/form\\_dec.htm](http://www.ismp-canada.org/fr/form_dec.htm)

**Téléphone : 1-866-544-7672**

ISMP Canada s'efforce d'assurer la confidentialité et la sécurité des renseignements reçus et respectera la volonté du déclarant quant au niveau de détail à inclure dans ses publications. Les bulletins de l'ISMP Canada contribuent aux alertes mondiales sur la sécurité des patients.

## Inscrivez-vous

Pour recevoir gratuitement le Bulletin "Bulletin de l'ISMP Canada", inscrivez-vous à l'adresse :

[www.ismp-canada.org/subscription.htm](http://www.ismp-canada.org/subscription.htm)

Ce bulletin partage des informations sur les pratiques de médication sécuritaires, est non commerciale, et est par conséquent exempté de la législation anti-pourriel canadienne.

## Contactez-nous

**Adresse courriel : [cmirps@ismp-canada.org](mailto:cmirps@ismp-canada.org)**

**Téléphone : 1-866-544-7672**

.....

©2015 Institut pour la sécurité des médicaments aux patients du Canada. ISMP Canada autorise aux abonnés d'utiliser le matériel contenu dans ses bulletins dans le cadre de bulletins ou d'autres communications internes seulement. Toute autre reproduction de quelque façon que ce soit est interdite sans l'autorisation écrite d'ISMP Canada.